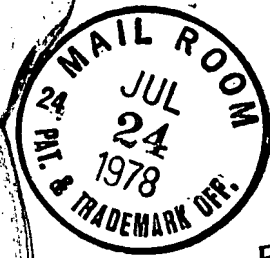


Ser. No. 913,500



日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。  
to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
Office.

年月日 Application: 1977年6月10日

番号 Application Number: 昭和52年特許願第68699号

人 (s): 山之内製薬株式会社

1977年6月2日

特許庁長官  
Director-General,  
Patent Office

熊谷





(4,000円)

特 許 願

( 特許法第38条ただし書 )  
の規定による特許出願



昭和52年 6 月 10 日

特許庁長官 片 山 石 郎 殿



カゴウブツ シンキユウトウタイ  
1. 発 明 の 名 称 セフアロスポリン化合物の新規誘導体  
セイゾウホウホウ  
ならびにその製造方法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 4

3. 発 明 者

ヨコハマ コウホク ニシキガオカ  
住 所 神奈川県横浜市港北区錦ヶ丘8の1  
氏 名 イワ ナミ マサル  
岩 波 勝  
(ほか5名)

4. 特 許 出 願 人

住 所 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目5番地1

名 称 (667) 山之内製薬株式会社

代 表 者 小 島 政 夫



52 068609



5. 代 理 人

住 所 〒174 東京都板橋区小豆沢 / 丁目 / 番 8 号

山之内製薬株式会社 特許部

氏 名 (0067) 佐々木 晃 一

TEL 960-5111



6. 添付書類の目録

(1) 明 細 書 / 通

(2) 委 任 状 / 通

(3) 願 書 ( 副 本 ) / 通

7. 前記以外の発明者

ウラワ オオヤグチ  
住 所 埼玉県浦和市大谷口 3 / 8 0 の 3

マエ ダ テツ ヤ  
氏 名 前 田 哲 哉

ニイザ クリハラ  
住 所 埼玉県新座市栗原 5 - / 2 - 3

ナガ ノ ヨシ ノブ  
氏 名 長 野 嘉 信

アダチ ホキマ  
住 所 東京都足立区保木間 8 4 0

フジ モト マサ ハル  
氏 名 藤 本 正 治

アゲオ アサマダイ  
住 所 埼玉県上尾市浅間台 3 丁目 2 4 番 / 3 号

ナガ ノ ノリ アキ  
氏 名 長 野 憲 昭

イチカワ コウノダイ  
住 所 千葉県市川市国府台 5 - 2 0 - 1 0

ヤマ サキ アツ キ  
氏 名 山 崎 敦 城

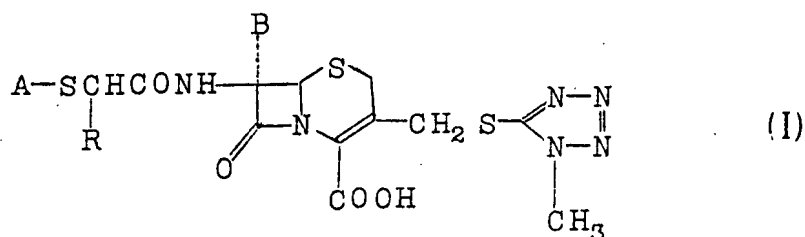
# 明 細 書

## 1. 発明の名称

セフアロスポリン化合物の新規誘導体ならび  
にその製造方法

## 2. 特許請求の範囲

(1)



(式中 A は置換基を有することもあるイソチアゾリル基を、B は水素原子またはメトキシ基を、R は水素原子または低級アルキル基を意味する。)

で示される新規なセフアロスポリン誘導体。

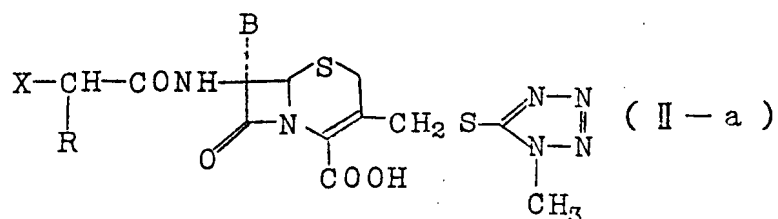
(2) A が 4-シアノー-3-ヒドロキシイソチアゾール-5-イル基である特許請求の範囲  
第(1)項記載の化合物

(3) A が 3-ヒドロキシイソチアゾール-5-

イル基である特許請求の範囲第(1)項記載の化合物

(4) A が 4-カルボキシ-3-ヒドロキシインチアゾール-5-イル基である特許請求の範囲第(1)項記載の化合物

(5) 一般式

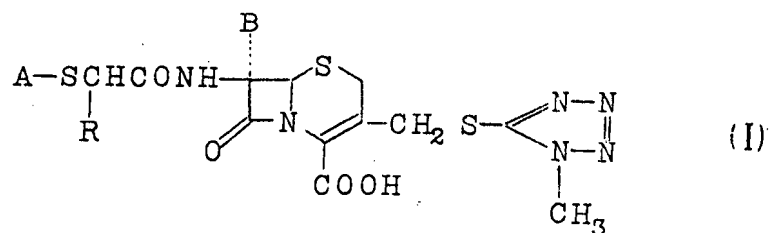


(式中 X はハロゲン原子を意味し、B および R は前記の意味を有する。以下同じ)で示される化合物と

一般式  $A-SH$  ( III - a )

(式中 A は前記の意味を有する。)で示される化合物とを反応させることを特徴とする

一般式

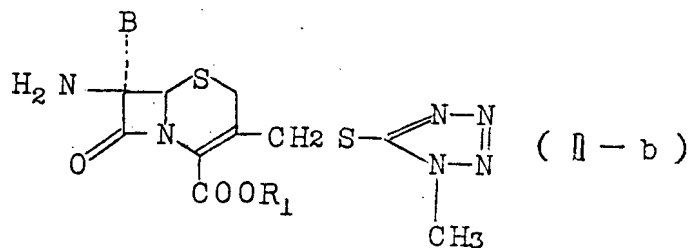


(式中 A、B および R は前記の意味を有する。)

で示される新規なセフアロスポリン誘導体の製造法

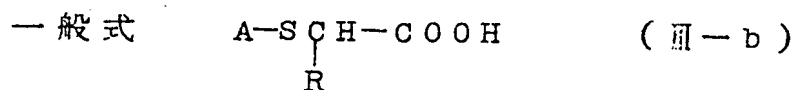
(6) 一般式 (II-a) で示される化合物における X がブロム原子であることを特徴とする特許請求の範囲第(5)項記載の製造法

(7) 一般式



(式中 B は前記の意味を、また R<sub>1</sub> は水素原子またはカルボキシ基の保護基を意味する。以下同じ)

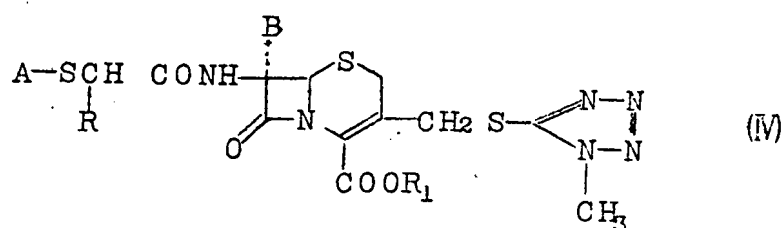
で示される化合物と



(式中 A および R は前記の意味を有する。)

で示される化合物またはそのカルボキシ基  
における反応性誘導体とを反応させて

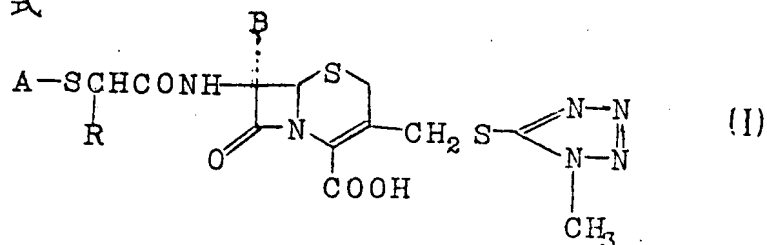
一般式



(式中 A、B、R および  $R_1$  は前記の意味を  
有する。)

で示される化合物を得、 $R_1$  がカルボキシ基  
の保護基であるときはこれを除去すること  
を特徴とする

一般式

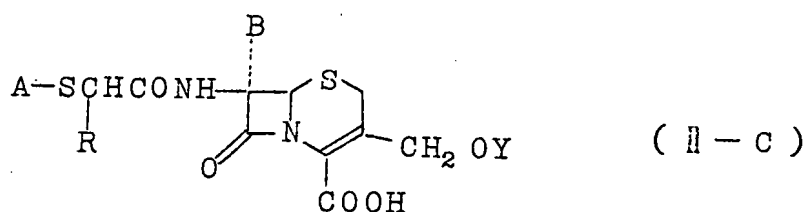


で示される新規なセファロスポリン誘導体の製造法

(8) 一般式 (II-b) の化合物における R<sub>1</sub> がベンズヒドリル基である特許請求の範囲第(7)項記載の製造法

(9) 一般式 (III-b) の化合物におけるカルボキシ基の反応性誘導体が酸ハライドまたは混合酸無水物である特許請求の範囲第(7)項記載の製造法

(10) 一般式

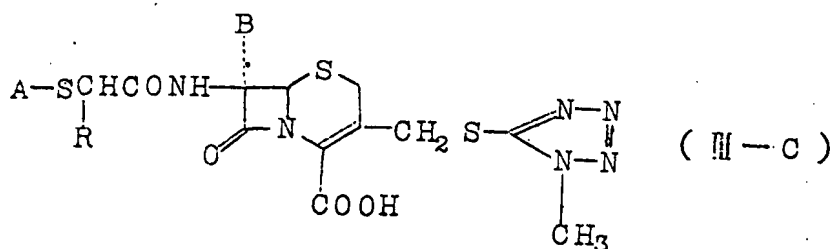


(式中 A、B および R は前記の意味を有し、  
また Y はアセチル基またはカルバモイル  
基を意味する。)

で示される化合物にノーマチルーノヘテ  
トラゾール-5-チオールまたはそのアル  
カリ金属塩を反応させることを特徴とする



一般式

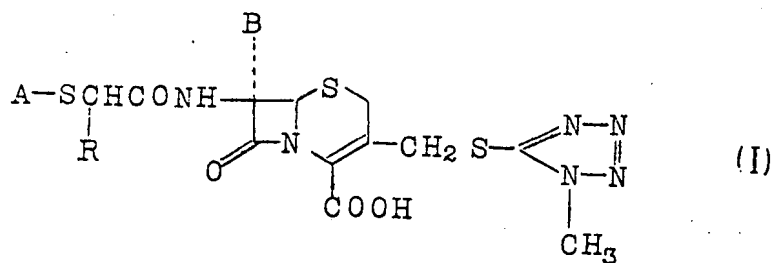


( 式中 A、B および R は前記の意味を有する。 )

で示される化合物の製造法。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式、

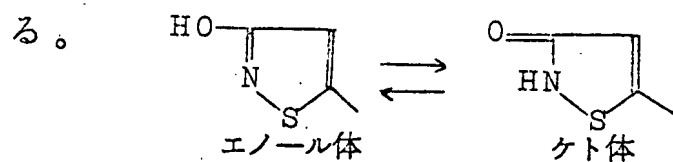


で示される新規なセファロスポリン誘導体またはその塩およびそれらの製造法に関する。  
上記一般式の化合物中、Aは置換基を有することもあるイソチアゾリル基を、Bは水素原子またはメトキシ基を、Rは水素原子または低級アルキル基を意味している。

茲に上記イソチアゾリル基に有していてもよい置換基としては、置換または未置換の水酸基、置換または未置換のメルカプト基、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、置換または未置換のアミノ基、シアノ基、置換または未置換のアミノカルボニル基、カルボキシル基、アリール基、アラルキル基である。イソチアゾリル基はこれらの置換基を1乃至3個有することができる。茲に置換基を3個有するとはイソチアゾール環が部分飽和された場合であり、本発明のイソチアゾリル基にはこれらを包含する。従つてAの代表的なものとして次のものを挙げることができる。

4-シアノー-3-ヒドロキシ-5-イソチアゾリル基、3-ヒドロキシ-4-フェニル-5-イソチアゾリル基、3-アミノ-4-シアノー-5-イソチアゾリル基、4-シアノー-3-メトキシ-5-イソチアゾリル基、3-ヒドロキシ-4-ジメチルアミノカルボニル-5-イソチアゾリル基、3-ヒドロキシ-

-5-イソチアゾリル基、4-カルバモイル  
 -3-ヒドロキシ-5-イソチアゾリル基、  
 3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-5-  
 -イソチアゾリル基、4-カルボキシ-3-  
 ヒドロキシ-5-イソチアゾリル基、4-シ  
 アノー-3-メチルチオ-5-イソチアゾリル  
 基、4-シアノー-2-メチル-3-オキソ-  
 2,3-ジヒドロ-5-イソチアゾリル基、4-  
 シアノー-2-ヒドロキシエチル-3-オキ  
 ソ-2,3-ジヒドロ-5-イソチアゾリル基、  
 3-ヒドロキシ-4-ヒドラジノカルボニル  
 -5-イソチアゾリル基、4-アミノメチル  
 -3-ヒドロキシ-5-イソチアゾリル基、  
 4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-イソチア  
 ゾリル基。Aで示されるイソチアゾリル基の  
 うち、3-位に水酸基を有するものは、下式  
 で示されるケト-エノール異性体が存在する  
 が、本発明においてはこれらの両者を包含す



つぎに上記一般式(I)で示される化合物の塩としては、薬学上許容される非毒性の塩であつて、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、アンモニウム塩またはジシクロヘキシルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、エタノールアミン塩、オルニチン塩、リジン塩等の有機塩基との塩が挙げられる。

本発明によつて提供されるセフアロスポリン誘導体(II)またはその塩は新規な化合物でグラム陽性およびグラム陰性両菌に対する抗菌力を有し、殊に後者に対する効力がすぐれているから医薬品、飼料の添加剤、食品および化学工業製品の保存剤等として有用である。今その抗菌力(最小有効阻止濃度)をセフアゾリン(化学名:  $7-\{\alpha-(1H\text{-テトラゾール}-1\text{-イル})\text{アセトアミド}\}-3-(5\text{-メチル}-1,3,4\text{-チアジアゾール}-2\text{-イル})\text{チオメチル}-\Delta^3\text{-セフェム}-4\text{-カルボン酸}$ ; 表中 C E Z と略記)と対比して表示するとつぎの通りである。

第1表

| 菌株名                                       | 化合物(実施例%) |      | 最少有効阻止濃度 (γ/ml) |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |  |  |
|---|-----------|------|-----------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|--|--|
|   | 2         | 3    | 4               | 5    | 6    | 8    | 9    | 10   | 11   | 12   | 13   | 14   | CFZ  |  |  |  |
| バチルス スチリス ATCC6633<br>(B. subtilis)       | 2         | 3    | 4               | 5    | 6    | 8    | 9    | 10   | 11   | 12   | 13   | 14   | CFZ  |  |  |  |
|   | 3/3       | 0.78 | 0.78            | 6.25 | 0.78 | 3/3  | 0.78 | 3/3  | 1.25 | 3/3  | 0.78 | 1.56 | 0.2  |  |  |  |
| ミクロツカス ルテウス ATCC9341<br>(M. luteus)       | 0.2       | 0.1  | 0.1             | 1.56 | 0.05 | 0.39 | 0.2  | 3/3  | 3/3  | 1.56 | 0.05 | 0.05 | 0.2  |  |  |  |
| スタヒロツカス テラウス 209p<br>(Staph. aureus)      | 1.56      | 0.78 | 0.39            | 6.25 | 0.39 | 1.56 | 0.78 | 6.25 | 6.25 | 3/3  | 0.2  | 0.78 | 0.2  |  |  |  |
| スタヒロツカス テラウス スミス<br>(Staph. aureus Smith) | 3/3       | 3/3  | 0.78            | 1.25 | 1.56 | 3/3  | 1.56 | 25   | 25   | 6.25 | 0.39 | 1.56 | 1.56 |  |  |  |
| エシエリヒツ コリ カウフマン 0-1<br>(E. coli Kaufmann) | 0.39      | 1.25 | 6.25            | 1.56 | 0.78 | 6.25 | 3/3  | 0.1  | 0.39 | 0.78 | 25   | 6.25 | 1.56 |  |  |  |
| エシエリヒツ コリ NIHJ<br>(E. coli)               | 0.78      | 6.25 | 1.56            | 1.56 | 0.39 | 1.56 | 0.78 | 0.2  | 0.2  | 0.78 | 1.25 | 1.56 | 3/3  |  |  |  |

| 菌株名   | 化合物 (実施例%) |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|---|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
| エシエリヒア コリ エバラ<br>(E. coli Ebara)                  | 2          | 3    | 4    | 5    | 6    | 8    | 9    | 10   | 11   | 12   | 13   | 14   | CFZ  |  |
| クレブシエラ ニウモニエ<br>ATCC/0031<br>(Kleb. pneu)         | 078        | 6.25 | 3/3  | 3/3  |      | 3/3  | 3/3  | 0.39 | 1.56 | 1.56 | 1.25 | 3/3  | 50   |  |
| サルモネラ テイフー H901W<br>(Sal. typhi)                  | 078        | 1.56 | 0.39 | 078  | 0.2  | 1.56 | 078  | 0.2  | 078  | 078  | 1.56 | 078  | 1.56 |  |
| サルモネラ エンテリチイデス 1891<br>(Sal. enteritidis)         | 0.39       | 3/3  | 078  | 0.39 | 0.2  | 1.56 | 078  | 0.1  | 0.39 | 0.39 | 1.56 | 078  | 1.56 |  |
| シゲラ フレキシネル<br>2a / 675 Ewing 10<br>(Sh. flexneri) | 0.1        | 0.39 | 0.2  | 0.2  | 0.1  | 0.2  | 0.2  | 0.2  | 0.2  | 0.39 | 0.39 | 0.2  | 1.56 |  |
| シゲラ ソノネ II<br>37/48 Ewing 34<br>(Sh. sonnei)      | 078        | 1.25 | 6.25 | 1.56 | 078  | 6.25 | 3/3  | 0.39 | 078  | 078  | 50   | 6.25 | 1.56 |  |
|   | 0.39       | 1.25 | 1.25 | 1.56 | 1.56 | 6.25 | 6.25 | 0.39 | 078  | 1.56 | 50   | 1.25 | 1.56 |  |

| 菌株名                                     | 化合物 (実施例%) |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |  |
|---|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|--|
| フロテウス ヴルガリス OKK US<br>(Pr. vulgaris)    | 2          | 3    | 4    | 5    | 6    | 8    | 9    | 10   | 11   | 12   | 13   | 14   | CEZ  |  |  |
|   | 0.39       | 0.78 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 0.78 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 3/3  | 6.25 | 1.56 | 3/3  |  |  |
| フロテウス ミラビリス IFMOM-9<br>(Pr. mirabilis)  | 0.78       | 3/3  | 3/3  | 3/3  | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 0.78 | 1.56 | 3/3  | 1.25 | 3/3  | 6.25 |  |  |
| フロテウス モルガニ コホノ<br>(Pr. morgani kono)    | 1.25       | >100 | 100  | 25   |      | 50   | 25   | 1.56 | 6.25 | 1.25 | >100 | 50   | >100 |  |  |
| フロテウス レットゲリ Y-1<br>(Pr. rettgeri)       | 50         | >100 | >100 | 100  |      | >100 | >100 | 6.25 | 25   | 50   | >100 | >100 | >100 |  |  |
| エンテロバクター クロアカ V-8<br>(Ent. cloacae)     | 25         | >100 | >100 | 50   |      | >100 | >100 | 25   | 100  | >100 | >100 | >100 | >100 |  |  |
| エンテロバクター テロゲネス NY-2<br>(Ent. aerogenes) | >100       | >100 | >100 | >100 |      | >100 | 25   | 1.25 | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 |  |  |

| 菌株名                                    | 化合物 (実施例 No.) |      |      |      |   |    |    |      |      |    |      |      |      |  |
|--|---------------|------|------|------|---|----|----|------|------|----|------|------|------|--|
| セラチア カルゼツゼンス<br>(S. mercescens)        | 2             | 3    | 4    | 5    | 6 | 8  | 9  | 10   | 11   | 12 | 13   | 14   | CFZ  |  |
|  | 25            | >100 | >100 | 100  |   | 50 | 50 | 3/3  | 1.25 | 25 | >100 | >100 | >100 |  |
| セラチア カルゼツゼンス No. 10<br>(S. mercescens) | 1.25          | >100 | >100 | 100  |   | 50 | 50 | 1.56 | 3/3  | 25 | >100 | 50   | >100 |  |
| サイトロバクター フロウンディー<br>(Citrob freundli)  | 25            | 100  | 50   | >100 |   | 25 | 50 | 1.56 | 25   | 25 | 50   | 25   | 1.25 |  |



本発明化合物中、例えば実施例 10、11 及び 12 の化合物は更に以下の各種微生物に対しても優れた抗菌力を示す。

第 2 表

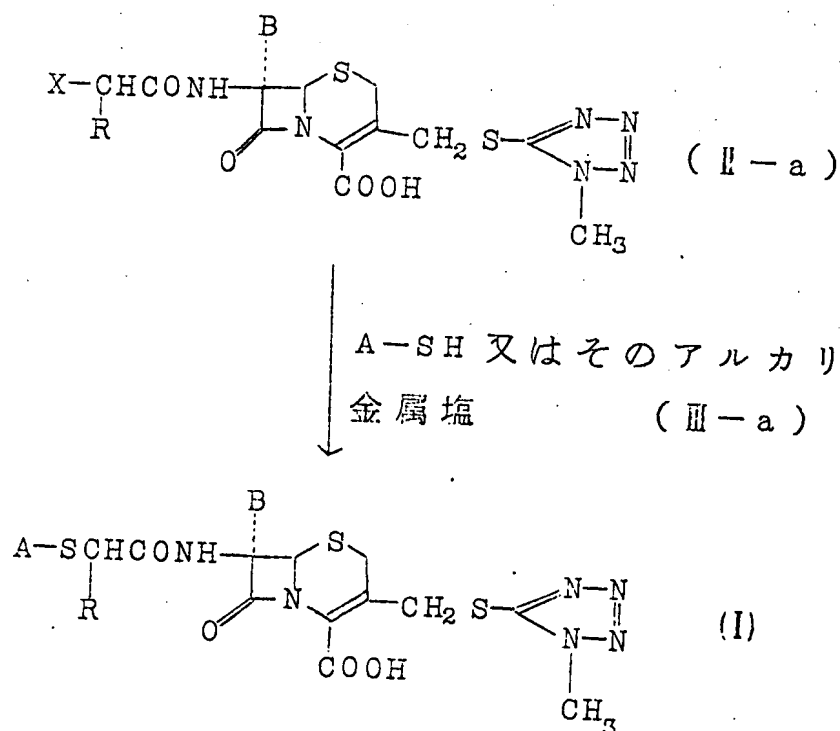
| 菌株名   | 化合物(実施例%) | 最少有効阻止濃度 (r/ml) |      |      |      |
|---|-----------|-----------------|------|------|------|
|   |           | 10              | 11   | 12   | CEZ  |
| ミコバクテリウム 607<br>(Mycobacterium)             |           | 125             |      |      | >100 |
| ミコバクテリウム フレイ<br>(Mycobacterium phlei)       |           | 125             |      |      | >100 |
| エシエリヒア コリ タケダ<br>(E.coli Takeda)            |           | 0.78            | 3.13 | 3.13 | 6.25 |
| クレブシエラ ニウモニアエ Y-11<br>(Kleb.pneu.)          |           | ≤0.20           | 0.78 | 0.78 | 3.13 |
| クレブシエラ ニウモニアエ V-17<br>(Kleb.pneu.)          |           | ≤0.20           | 0.78 | 0.78 | >100 |
| サルモネラ コレラエ-スuis 1348<br>(Sal.cholerae-suis) |           | 0.1             |      |      | 1.56 |

以上の如く、本発明によつて提供される化合物は広範囲の病原菌に対してすぐれた抗菌力を有している。これらの化合物は経口的あるいは

は非経口的に投与され、投与量は成人で通常  
 1日約250～300mgを3～4回に分けて  
 行なわれる。しかし投与量は年齢、症状、  
 体重に応じて適宜調節され、必要によりこれ  
 以上を投与することもできる。

本発明によれば、前記一般式(I)で示される  
 化合物はつぎの方法により製造することがで  
 きる。

第1方法：この方法を反応式で示せばつぎの  
 通りである。



( 式中 X はハロゲン原子を意味する。また、

A、B および R は前記の意味を有する。 )

第 1 方法により本発明の目的化合物(II)を生成せしめる反応は 7-ハロアセトアミド-セファロスポリン誘導体 ( II - a ) またはその塩に置換基を有することもあるメルカプトイソチアゾールのアルカリ金属塩を作用させることによつて行なわれる。

反応は、通常溶媒中で行なわれる。溶媒は反応に関与しないものであれば特に制限はないが、たとえば水、メタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド又はその混合溶媒が使用される。

反応はまた室温乃至冷却下で塩基の存在下行なうと良い。( III - a ) の化合物は通常メルカプトイソチアゾールのメルカプト基をアルカリ金属塩として使用することができるが、そのまま使用する際は塩基としてたとえばトリエチルアミン、N , N - ジメチルアニリン、N - エチルモルホリン、ピリジン、コリジン、

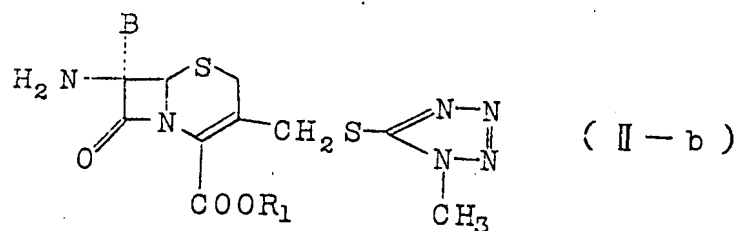
2.6-アルチジンなどの脂肪族、芳香族または複素環式塩基または炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸あるいは重炭酸アルカリ金属塩の存在下に行なわれる。

(Ⅱ-a) の 7-ハロアセトアミド-セファロスポリン誘導体における X のハロゲン原子としてはクロル原子、ブロム原子、フッ素原子が挙げられる。この反応における (Ⅱ-a) と (Ⅲ-a) の化合物の使用割合は、

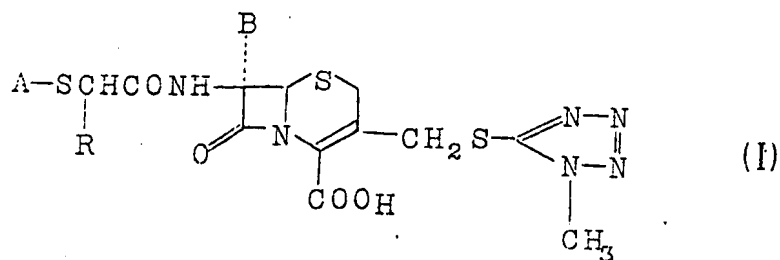
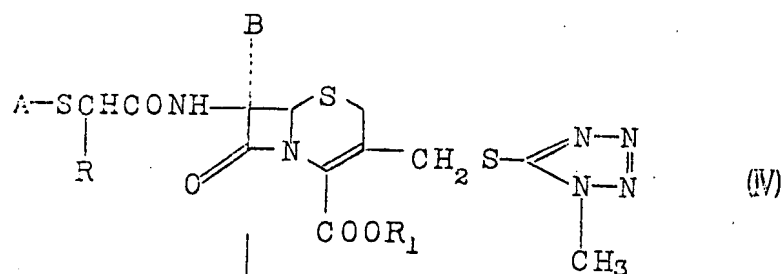
(Ⅱ-a) / モル に対し (Ⅲ-a) / ~ 2 モルが適当である。

反応液から生成物の単離は常法によつて行なわれ、クロマトグラフィーによる分離、あるいは溶媒による抽出が用いられる。

第 2 方法；この方法はつぎの反応式で示される。



$\text{A}-\underset{\text{R}}{\text{SCHCOOH}}$  またはそのカルボキシ基における反応性誘導体  $(\text{III-b})$



(式中  $\text{R}_1$  は水素原子またはカルボキシ基の保護基を意味する。また A、B および R は前

記の意味を有する。)

第2方法により本発明の目的化合物(I)を生成せしめる反応は、7β-アミノセファロスポリン誘導体(Ⅱ-b)またはその塩に置換基を有するイソチアゾリルチオ酢酸(Ⅲ-b)またはそれらのカルボキシ基における反応性誘導体を反応させて式(Ⅳ)で示される化合物を作り、該化合物のR<sub>1</sub>がカルボキシ基の保護基であるときは次いでこれを除去することによつて行なわれる。

上記化合物(Ⅱ-b)と(Ⅲ-b)の反応は通常溶媒中で行なわれる。好ましい溶媒としてはアセトン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、酢酸エチル、ギ酸エチル等が挙げられる。これらの溶媒は、単独で、あるいは混合して使用され、水溶性のものは水と混合して使用することもできる。

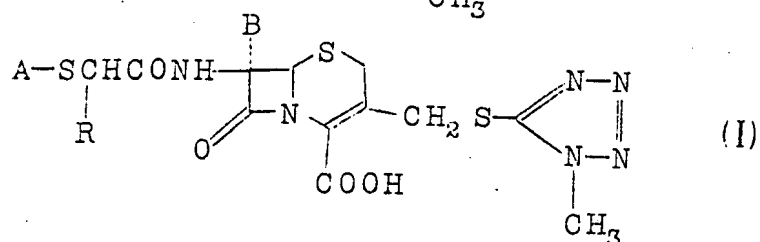
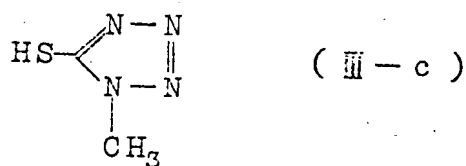
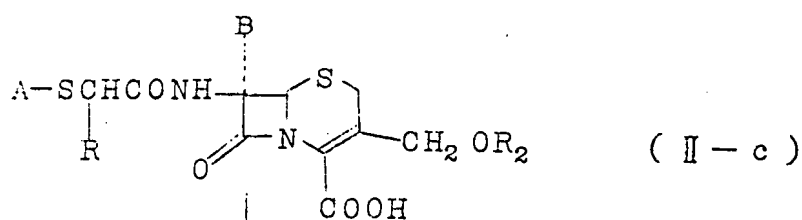
化合物(Ⅲ-b)のチオ酢酸のカルボキシ基

における反応性誘導体の好適なものは、酸ハライド、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド、酸無水物、酸アジド等である。化合物(Ⅲ-b)を遊離の状態で作成させるときは、縮合剤を使用するとよい。縮合剤としてはN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N'-ジエチルカルボジイミド等が適当である。

この反応で生成した7β-アシルアミノセファロスポリン誘導体(Ⅳ)は常法により反応液から単離され、必要によりクロマトグラフィー等により精製される。

また、こうして得られた7β-アシルアミノセファロスポリン誘導体(Ⅳ)のカルボキシ基が保護されているときは、常法によつてこれを除去して目的化合物(Ⅰ)に導くことができる。

第3方法；本発明の目的化合物(Ⅰ)は下式の反応によつても製造される。



(式中  $\text{R}_2$  はアセチル基またはカルバモイル基を示す。また A、B および R は前記の意味を有する。)

この方法は 7  $\beta$ -アシルアミド-セファロスポリン誘導体 (II-c) または、その塩類にノ-メチル-ノ-H-テトラゾール-5-チオールまたはそのメルカプト基の水素におけるアルカリ金属置換体と反応させることにより行なわれる。反応は室温乃至加温下で、通常溶媒中に行なわれる。反応に関与しない溶媒としては、アセトン、ジメチルホルムアミド、



メタノール、エタノール、水またはリン酸緩衝液があるが、これらは必要により混合して使用される。本反応は中性付近で行うとよい。出発物質としてノーマチルーノヘテトラゾールー５ーチオールを遊離の状態を用いる場合は水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリ、トリアルキルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン等の塩基の存在下で行なうのが好適である。反応終了後に生成物を単離するには、反応液を酸性となすことにより、沈殿する生成物を採取するか溶媒抽出による方法が用いられる。

以上の方法により得られた本発明の目的化合物の代表的なものは、

7β-(4-シアノー-3-ヒドロキシイソチアゾールー５-イル)チオアセトアミド-7α-メトキシ-3-(ノーマチルテトラゾールー５-イル)チオメチルーΔ<sup>3</sup>-セフェム-4-カルボン酸

7β-(3-ヒドロキシイソチアゾールー５-

ーイル)チオアセトアミドー7 $\alpha$ ーメトキシ  
 ー3ー(ノーメチルテトラゾールー5ーイル)  
 チオメチルー $\Delta^3$ ーセフエムー4ーカルボン酸  
 7 $\beta$ ー(4ーカルボキシー3ーヒドロキシイ  
 ソチアゾールー5ーイル)チオアセトアミド  
 ー7 $\alpha$ ーメトキシー3ー(ノーメチルテトラ  
 ズールー5ーイル)チオメチルー $\Delta^3$ ーセフエ  
 ムー4ーカルボン酸  
 DLー7 $\beta$ ー[ $\alpha$ ー(4ーシアノー3ーヒド  
 ロキシイソチアゾールー5ーイルチオ)プロ  
 ピオナミド]ー7 $\alpha$ ーメトキシー3ー(ノー  
 メチルテトラゾールー5ーイル)チオメチル  
 ー $\Delta^3$ ーセフエムー4ーカルボン酸  
 7 $\beta$ ー(3ーヒドロキシー4ーヒドラジノカ  
 ルボニルイソチアゾールー5ーイル)チオア  
 セトアミドー7 $\alpha$ ーメトキシー3ー(ノーメ  
 チルテトラゾールー5ーイル)チオメチルー  
 $\Delta^3$ ーセフエムー4ーカルボン酸  
 7 $\beta$ ー(4ーアミノメチルー3ーヒドロキシ  
 イソチアゾールー5ーイル)チオアセトアミ

ドー 7  $\alpha$ -メトキシ-3-(ノ-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- $\Delta^3$ -セフェム-4-カルボン酸

7  $\beta$ -(4-クロロ-3-ヒドロキシイソチアゾール-5-イル)チオアセトアミド-

7  $\alpha$ -メトキシ-3-(ノ-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- $\Delta^3$ -セフェム-4-カルボン酸

これらの化合物は常法によつて、それらの非毒性塩に導くことができる。通常用いられる方法としては、たとえばこれらの化合物に2-エチルヘキサン酸アルカル金属のn-ブタノール溶液を加え、次に溶解性の異なるエーテル、酢酸エチル等の有機溶媒を加えることにより、本発明の目的化合物のアルカリ金属塩を、また、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、シクロヘキシルアミン、トリメチルアミン、アルギニン、リジン、オルニチン、ジエタノールアミン等の有機塩基を等量乃至小過剰量加えて反応させることにより、

本発明の目的化合物の有機塩基を、さらにアンモニア水を加えることによりアンモニウム塩を得る方法がある。

つぎに実施例を挙げて、本発明の製造方法を具体的に説明する。なお、以下の実施例で原料とされるイソチアゾール誘導体の大部分は文献未記載の化合物であるが、それらは公知のイソチアゾール誘導体である4-シアノー3-ヒドロキシ-5-メルカプトイソチアゾールの製造方法(W.R. Hatchard 等、J.Org. Chem.(28)、2164)に準じて製造し、あるいはそうして得られたイソチアゾール誘導体をさらに常法により処理して製造したものである。

#### 実施例1

4-シアノー3-ヒドロキシ-5-メルカプトイソチアゾールのジナトリウム塩  
150 mgをメタノール5 mlに溶解させ、この溶液に氷冷下、7-ブロモアセトアミド-3-(1

ーメチルテトラゾールー５ーイル)チオメ  
チルー $\Delta^3$ ーセフェムー４ーカルボン酸 $250\text{mg}$   
をメタノール $4\text{ml}$ にとかした溶液を滴下す  
る。同温度で１時間かきまぜた後室温で更  
に１時間かきまぜる。

反応後、反応溶媒を減圧留去し、少量の水  
を加えて５％塩酸水で $\text{pH}$ １とする。ｎー  
ブタノールー酢酸エチル（容量比１：１）  
混液で抽出し、有機層を水洗、飽和塩化ナ  
トリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネ  
シウムで乾燥する。

溶媒を減圧留去して得られた残留物をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィーに付し、  
クロロホルムーメタノールーギ酸（容量比  
 $80:20:3$ ）混液で溶出して、７ー  
（４ーシアノー３ーヒドロキシイソチアゾ  
ールー５ーイル)チオアセトアミドー３ー  
（１ーメチルテトラゾールー５ーイル)チ  
オメチルー $\Delta^3$ ーセフェムー４ーカルボン酸  
 $120\text{mg}$ を得る。

核磁気共鳴スペクトル ( $D_6$  -  $DM SO$ )

$\delta$  (ppm) ; 3.76 (2H)、3.96 (3H)

4.09 (2H)、4.33 (2H)

5.13 (1H)、5.72 (1H)

## 実施例 2

4-シアノー-3-ヒドロキシ-5-メル  
カプトイソチアゾールのジナトリウム塩  
140 mg をメタノール 6 ml に溶解させ、この溶  
液に氷冷下、7 $\beta$ -プロモアセトアミド-7 $\alpha$ -  
メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール  
-5-イル)チオメチル- $\Delta^3$ -セフェム-4  
-カルボン酸 250 mg をメタノール 4 ml に  
とかした溶液を滴下し、更に室温にもどし  
て2時間かきまぜる。

反応終了後、実施例 1 と同様の操作を行い  
7 $\beta$ -(4-シアノー-3-ヒドロキシイソ  
チアゾール-5-イル)チオアセトアミド  
-7 $\alpha$ -メトキシ-3-(1-メチルテト  
ラゾール-5-イル)チオメチル- $\Delta^3$ -セ

フェムー４ーカルボン酸 160 mg を得る。

核磁気共鳴スペクトル ( $D_6$ -DMSO)

$\delta$  (ppm) ; 3.39 (3H)、3.59 (2H)

3.92 (3H)、4.11 (2H)

4.28 (2H)、5.10 (1H)

上記実施例 2 に準じて、つぎの化合物を合成した。得られた化合物をその理化学的性状とともに示す。

| 実施<br>例 No. | 化 合 物  | 理 化 学 的 性 状   |
|-------------|--|---|
| 3           | $\gamma$ $\beta$ —(3—ヒドロキシ—4—アセトアミ<br>ノチアゾール—5—イル)チオアセトアミ<br>ド—7 $\alpha$ —メトキシ—3—(ノ—メチルチ<br>トラゾール—5—イル)チオメチル— $\Delta^3$ —<br>セフェム—4—カルボン酸        | 核磁気共鳴スペクトル<br>(N.M.R.) (D <sub>6</sub> —DMSO) $\delta$ (P.P.M.);<br>3.40 (3H) 3.56 (2H) 3.87 (2H)<br>3.92 (3H) 4.27 (2H) 5.05 (1H)<br>7.40 (5H) |
| 4           | $\gamma$ $\beta$ —(3—アミノ—4—シアノチア<br>ゾール—5—イル)チオアセトアミド—<br>7 $\alpha$ —メトキシ—3—(ノ—メチルチトラ<br>ゾール—5—イル)チオメチル— $\Delta^3$ —セ<br>フェム—4—カルボン酸             | N.M.R. (D <sub>6</sub> —DMSO) $\delta$ (P.P.M.);<br>3.40 (3H) 3.60 (2H) 3.95 (3H)<br>4.08 (2H) 4.31 (2H) 5.11 (1H)                              |
| 5           | $\gamma$ $\beta$ —(4—ジメチルカルバモイル—3—<br>ヒドロキシ—1—チアゾール—5—イル)チ<br>オアセトアミド—7 $\alpha$ —メトキシ—3—<br>(ノ—メチルチトラゾール—5—イル)チ<br>オメチル— $\Delta^3$ —セフェム—4—カルボン酸 | N.M.R. (D <sub>6</sub> —DMSO) $\delta$ (P.P.M.);<br>2.88 (6H) 3.38 (3H) 3.56 (2H)<br>3.90 (5H) 4.26 (2H) 5.04 (1H)                              |
| 6           | $\gamma$ $\beta$ —(3—ヒドロキシ—1—チアゾール—<br>5—イル)チオアセトアミド—7 $\alpha$ —メト<br>キシ—3—(ノ—メチルチトラゾール—5—<br>イル)チオメチル— $\Delta^3$ —セフェム—4—<br>カルボン酸              | N.M.R. (D <sub>6</sub> —DMSO) $\delta$ (P.P.M.);<br>3.39 (3H) 3.48 (2H) 3.66 (2H)<br>3.94 (3H) 4.26 (2H) 5.11 (1H)<br>7.59 (1H)                 |



| 実施例 No. | 化 合 物  | 理 化 学 的 性 状   |
|---------|--|---|
| 7       | 7-(4-シアノ-3-メチルチオイソチアゾール-5-イル)チオアセトアミド-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- $\Delta^3$ -セフェム-4-カルボクシ酸   | N.M.R. (D <sub>6</sub> -DMSO) $\delta$ (p.p.m.);<br>2.63(3H) 3.68(2H) 3.93(3H)<br>4.12(2H) 4.30(2H) 5.09(1H)<br>5.70(1H)    |
| 8       | 7 $\beta$ -(4-シアノ-2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロイソチアゾール-5-イル)チオアセトアミド-7 $\alpha$ -メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- $\Delta^3$ -セフェム-4-カルボクシ酸          | N.M.R. (D <sub>6</sub> -DMSO) $\delta$ (p.p.m.);<br>3.40(3H) 3.64(2H) 3.92(8H)<br>4.30(2H) 5.16(1H)                         |
| 9       | 7 $\beta$ -(4-シアノ-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロイソチアゾール-5-イル)チオアセトアミド-7 $\alpha$ -メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- $\Delta^3$ -セフェム-4-カルボクシ酸 | N.M.R. (D <sub>6</sub> -DMSO) $\delta$ (p.p.m.);<br>3.40(3H) 3.5~3.6(4H)<br>3.76(2H) 3.93(3H) 4.16(2H)<br>4.32(2H) 5.14(1H) |

## 実施例 10

液体アンモニア 10 ml 中に 4-カルボキシ-5-エチルチオ-3-ヒドロキシインチアゾール 270 mg を懸濁させ、 $-50^{\circ}\text{C}$  に冷却して金属ナトリウム 100 mg を加え、 $-50 \sim -33^{\circ}\text{C}$  で 30 分間かきまぜる。液体アンモニアを留去し、得られる残留物をメタノール 20 ml に溶解させ、氷冷下 7 $\beta$ -ブロモアセトアミド-7 $\alpha$ -メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- $\Delta^3$ -セフェム-4-カルボン酸 600 mg のメタノール溶液 10 ml を滴下し、更に氷冷下 30 分間かきまぜた後、室温にもどして 30 分間かきまぜる。反応終了後、4 規定塩酸で pH 4 とした後、反応溶媒を減圧留去する。

残留物に水を加え次いで 4 規定塩酸で pH 1 とし、ブタノール-酢酸エチル (容量比 1:1) 混液 50 ml で抽出する。有機層を 2 回水洗し、次いで飽和塩化ナトリウム水

溶液にて1回洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残留物にエーテル30 mlを入れ、析出した沈殿物を濾過し、エーテル各20 mlで3回洗浄後、減圧乾燥して7β-(4-カルボキシ-3-ヒドロキシイソチアゾール-5-イル)チオアセトアミド-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-Δ<sup>3</sup>-セフェム-4-カルボン酸の粉末560 mgを得る。

核磁気共鳴スペクトル (D<sub>6</sub>-DMSO)

δ (p.p.m) ; 3.41 (3H)    3.58 (2H)  
                   3.93 (3H)    3.99 (2H)  
                   4.28 (2H)    5.10 (1H)

上記実施例 10 に準じて、つぎの化合物を合成した。得られた化合物をその理化学的性状とともに示す。

| 実施例 No. | 化 合 物   | 理 化 学 的 性 状   |
|---------|---|---|
| 11      | 7β-(4-カルバモイル-3-ヒドロキシイソチアゾール-5-イル)チオアセトアミド-7α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- $\Delta^3$ -セフェム-4-カルボン酸   | 核磁気共鳴スペクトル<br>(N.M.R.)(D <sub>6</sub> -DMSO)<br>$\delta$ (p.p.m.):<br>3.39(3H) 3.49(2H)<br>3.64(2H) 3.93(3H)<br>4.28(2H) 5.07(1H) |
| 12      | 7β-(3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチルイソチアゾール-5-イル)チオアセトアミド-7α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- $\Delta^3$ -セフェム-4-カルボン酸 | N.M.R.(D <sub>6</sub> -DMSO)<br>$\delta$ (p.p.m.):<br>3.40(3H) 3.58(2H)<br>3.83(2H) 3.92(3H)<br>4.12(2H) 4.30(2H)<br>5.10(1H)     |

### 実施例 / 3

7β-アミノ-7α-メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル-Δ<sup>3</sup>-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル 300 mg を塩化メチレン 7 ml 中にとかし、-30℃に冷却してピリジン 460 mg を加える。次いで、(4-シアノ-3-メトキシイソチアゾール-5-イル)チオ酢酸カリウム 240 mg を塩化メチレン 10 ml 中に懸濁させ、オキサリルクロリド 170 mg、ジメチルホルムアミド一滴より調製した酸クロリド溶液を-30℃~-20℃で滴下し、同温度で1時間かきまぜた後、クロロホルム 30 ml を加えて2%塩酸で2回、飽和水酸化ナトリウム水溶液で2回洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-イソプロパノール（容量比10:1）混

合溶媒で溶出して、7β-(4-シアノー  
3-メトキシイソチアゾール-5-イル)  
チオアセトアミド-7α-メトキシ-3-  
(1-メチルテトラゾール-5-イル)チ  
オメチル- $\Delta^3$ -セフェム-4-カルボン酸  
ベンズヒドリルエステル190 mgを得る。  
このもの170 mgを塩化メチレン2 mlに溶  
解させ、トリフルオロ酢酸-アニソール  
混液1.6 ml(容量比3:1)を-15~  
-5℃で滴下する。同温度で40分間かき  
まぜた後、溶媒を減圧留去して得られた残  
留物にエーテル10 mlを加えて20分間か  
きまぜる。次いで減圧ろ過して得られた沈  
殿物をエーテルで充分洗浄後、減圧乾燥し  
て7β-(4-シアノー3-メトキシイソ  
チアゾール-5-イル)チオアセトアミド  
-7α-メトキシ-3-(1-メチルテト  
ラゾール-5-イル)チオメチル- $\Delta^3$ -セ  
フェム-4-カルボン酸の粉末120 mgを  
得る。

核磁気共鳴スペクトル ( $D_6$ -DMSO)

$\delta$  (ppm) ; 3.40 (3H) 3.58 (2H) 3.92 (3H)  
3.99 (3H) 4.15 (2H) 4.18 (2H) 5.12 (1H)

上記実施例 13 に準じてつぎの化合物を合成した。得られた化合物をその理化学的性状とともに示す。

| 実施例 No. | 化 合 物  | 理 化 学 的 性 状  |
|---------|--|--|
| 14      | DL-7 $\beta$ -[ $\alpha$ -(4-シアノ-3-ヒドロキシイソチアゾール-5-イル)チオプロピオナミド]-7 $\alpha$ -メトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)チオメチル- $\Delta^5$ -セフェム-4-カルボン酸 | 核磁気共鳴スペクトル<br>(N.M.R.)( $D_6$ -DMSO)<br>$\delta$ (p.p.m) ;<br>2.63 (3H) 3.45 (3H)<br>3.73 (2H) 3.95 (3H)<br>4.32 (2H) 5.19 (1H)<br>5.52 (1H) |

代理人 佐々木 晃一